

Сравнение квантово-классической модели фотоизомеризации родопсина с квантовомеханическим подходом Хан–Стока

Шигаев А.С.¹, Фельдман Т.Б.², Надточенко В.А.³, Лакно В.Д.¹

¹ИМПБ РАН – филиал ИПМ им. М.В. Келдыша РАН

²Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН

³Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН

shials@rambler.ru

Проведён сравнительный анализ возможностей двух упрощённых математических моделей цис-транс фотоизомеризации хромофора (ретинала) в родопсине: квантово-классического подхода и модели Хан–Стока. Квантово-классический подход, включающий три вибронных состояния, разработан нашей группой ранее. Квантовая подсистема состоит из: (i) основного состояния молекулы родопсина, (ii) возбуждённого состояния и (iii) первичного фотопродукта в основном состоянии. Классическая подсистема включает одинаковые точечные массы; их отклонение от равновесных положений регулируется упругими константами. В традиционной квантовомеханической модели Хан–Стока, включающей два состояния, в качестве переменных взяты коллективная координата реакции и продольные колебательные моды системы двойных связей. Проведены численные исследования квантово-классической модели. Продемонстрирована ключевая роль коэффициента трения. Показано, что наилучшее соответствие экспериментам наблюдается тогда, когда диссипация основной части избыточной энергии фотовозбуждения совпадает по времени с элементарным актом фотореакции. Такой "силовой барьер" очень трудно учесть в квантовомеханическом подходе Хан–Стока. Таким образом, квантово-классическое моделирование открывает большие возможности в плане исследований механизма фотореакции в родопсине.

Ключевые слова: зрительный пигмент родопсин, ретиналь, хромофор, цис-транс фотоизомеризация, квантово-классическая модель.

Comparison of quantum-classical model of rhodopsin photoisomerization with a quantum-mechanical model approach of Hahn and Stock

Shigaev A.S.¹, Feldman T.B.², Nadtochenko V.A.³, Lakhno V.D.¹

¹IMPB RAS – Branch of KIAM, RAS

²Emanuel Institute of Biochemical Physic, RAS

³Semenov Institute of Chemical Physics, RAS

A comparative analysis of potentialities of two highly reduced models of rhodopsin retinal chromophore cis-trans photoisomerization (quantum-classical approach and model by Hahn and Stock) was carried out. The three-state quantum-classical approach had been developed earlier by our group. Its quantum subsystem includes three vibronic states of the rhodopsin molecule – (i) the ground state, (ii) the excited state, and (iii) the ground state of the primary photoproduct. The classical subsystem comprises the identical mass points; their displacement from the equilibrium positions is regulated by elastic constants. The conventional two-state quantum-mechanical model by Hahn and Stock takes into account a collective reaction coordinate and the ethylenic stretch mode. Numerical investigations of the quantum-classical model was carried out. The key role of friction coefficient was demonstrated. The best agreement with experiments was shown to take place only when the dissipation of the main part of photoexcitation excess energy is simultaneous with the elementary act of photoreaction. It is very difficult to take account of such "force barrier" in the model by Hahn and Stock. Consequently, quantum-classical modeling presents good opportunities for the rhodopsin photoreaction investigations.

Key words: visual pigment rhodopsin, retinal, chromophore, cis-trans photoisomerization, quantum-classical model.

1. Введение

Родопсин является зрительным пигментом, играющим ключевую роль в фоторецепции [1]. В качестве хромофора он содержит остаток 11-*цис* ретиналя, ковалентно связанный с аминокислотным остатком Lys296 седьмой *alpha*-спирали. Поглощение светового кванта приводит к фотоизомеризации хромофора в полностью *транс*-форму и последующим конформационным превращениям родопсина.

Фотоизомеризация хромофора является первой и единственной фотохимической реакцией во всём каскаде конформационных перестроек родопсина. Эта уникальная реакция – одна из самых быстрых и эффективных в природе. Её квантовый выход составляет 0.67 [2], а время образования первичного фотопродукта в основном состоянии – около 200 фс [3] при длительности элементарного акта реакции не более 80–100 фс [4]. Ещё одной особенностью является выраженный когерентный характер сигналов поглощения основного и возбуждённого состояния фотопродукта, наблюдаемый в течение первой пикосекунды реакции [5].

В исследованиях механизма данной реакции значительную роль сыграли упрощённые математические подходы (*highly reduced approaches*). В настоящее время исследуются, в основном, квантовомеханические модели, среди которых наиболее известной является модель Хан–Стока [6–8]. Данный подход включает два колебательно связанных электронных состояния, обратимый переход между которыми описан через угловую координату реакции ϕ . На рисунке 1 показаны неадиабатические кривые потенциальной энергии, являющиеся срезом поверхностей потенциальной энергии вдоль координаты реакции.

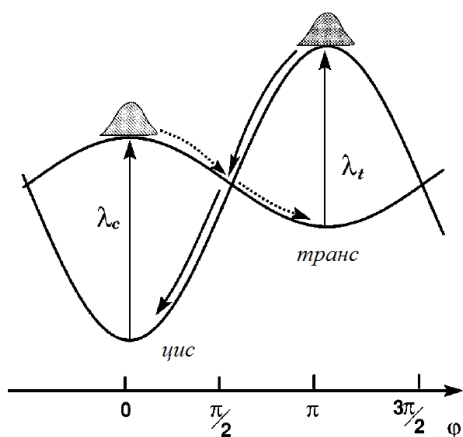


Рис. 1. Кривые потенциальной энергии в модели Хан–Стока. Фотовозбуждение системы светом с длиной волны λ_c индуцирует фотопереход из *цис*- в *транс*-форму. Аналогично, квант света с длиной волны λ_t приводит к обратной реакции – переходу родопсина из *транс*- в *цис*-конформацию.

Как легко видеть из рисунка, верхний адиабатический потенциал *цис*-конформации является нижним для *транс*-конформации и наоборот [6–8]. Благодаря этому модель способна описать как прямую фотореакцию, так и обратную, которая может иметь место в случае поглощения кванта света первичным фотопродуктом. Молекулярная решётка в модели Хан–Стока описывается единственной колебательной модой: таким образом, модель включает всего две переменные.

Модель Хан–Стока разработана на базе предположения о колебательной когерентности фотозахватывающей родопсина и высокой селективности данной реакции в отношении колебательных мод, обуславливающих пересечение поверхностей потенциальной энергии [9]. При помощи данного подхода удалось описать, в частности, многие спектроскопические данные, имевшиеся на момент его разработки [6]. Таким образом, приближение «маломодовости» оказалось весьма хорошим и это дало толчок к совершенствованию модели. Впоследствии, используя подход Редфилда, авторы учли диссипацию избыточной энергии фотовозбуждения по остальным степеням свободы остатка ретиналя, реализованным в модели в виде теплового резервуара [8].

Тем не менее, учёт молекулярной решётки исключительно в терминах теплового резервуара вызывает ряд вопросов в свете более современных экспериментальных и теоретических данных о структуре хромофорного центра. В частности, показано, что реальное смещение атомных групп ретиналя в фотореакции очень мало – порядка 1 Å [10]. При этом дополнительный батохромный сдвиг родопсина – поглощение первичного фотопродукта составляет 570 нм против 500 нм исходного родопсина и 380 нм ненапряжённого 11-*цис* ретиналя в растворе – является общеизвестным фактом. О том, что основная часть избыточной энергии фотовозбуждения запасается в конформационных изменениях родопсина, а не диссипирует в тепло, также известно достаточно давно [11]. Сопоставляя все эти факты, легко видеть, что кинетическая энергия согласованного движения атомных групп ретиналя может уходить на преодоление некоторого «силового барьера», наложенного механическим влиянием апоферментной части. Результатом реакции является, таким образом, дополнительная деформация хромофора, которая значительно усиливает и без того большое молекулярное напряжение в молекуле родопсина.

Из этого следует, что потеря родопсином основной части избыточной энергии фотовозбуждения должна происходить не после изомеризации, а одновременно с ней! Очевидно, получение оптимальной формы и параметров потенциала, описывающего указанный выше

силовой барьер, является важнейшей фундаментальной задачей, имеющей огромное значение для исследования механизма фотоизомеризации. Очевидно также, что квантовомеханический подход Хан–Стока не позволяет решить данную задачу – как в силу недостаточного числа квантовых состояний, так и из-за специфического («непрямого») учёта молекулярной решётки ретиналя.

Вопрос синхронности фотоизомеризации и потери избыточной энергии фотовозбуждения был исследован при помощи разработанной нами ранее квантово-классической модели фотоизомеризации родопсина, представляющей собой принципиально иной подход.

2. Модель и параметры

Квантовая подсистема модели представлена тремя вибранными состояниями:

- 1) S_{0Rh} – основное состояние родопсина с 11-цис ретиналем;
- 2) S_{1Rh} – его фотовозбуждённое состояние;
- 3) S_{0Photo} – основное состояние первичного фотопродукта с хромофором в *транс*-конформации.

Для всех параметров, относящихся к данным состояниям, приняты индексы 0, 1 и X соответственно. Так, их волновые функции обозначены, соответственно, как b_0 , b_1 и b_X , а энергии, заданные через диагональные матричные элементы модели – v_0 , v_1 и v_X . При этом, по условию нормировки, $|b_0|^2 + |b_1|^2 + |b_X|^2 = 1$; для простоты $v_1 = 0 > v_X$ (энергия S_{0Photo}) $> v_0$ (энергия S_{0Rh}).

Классическая подсистема модели включает три одинаковые точечные массы $M = M_0 = M_1 = M_X$, смещение которых из положений равновесия описывается координатами \tilde{u}_0 , \tilde{u}_1 и \tilde{u}_X регулируется обобщённой упругой константой K . Диссипация избыточной энергии регулируется через обобщённый коэффициент трения γ , являющийся «феноменологическим остатком» от уравнения Ланжевена. Подход аналогичен квантово-классическим моделям, при помощи которых исследовали перенос заряда в ДНК [12, 13]. Величина γ учитывает механическое сопротивление апоферментной части, а также столкновительную диссипацию и перераспределение энергии между колебательными модами хромофора при потере когерентности. Уравнения модели имеют вид:

$$\begin{aligned} \hbar i (db_0/d\tilde{t}) &= v_{01}b_1 + v_{0X}b_X + \alpha' \tilde{u}_0 b_0 + v_0 b_0, \\ \hbar i (db_1/d\tilde{t}) &= v_{1X}b_X + v_{01}b_0 + \alpha' \tilde{u}_1 b_1 + v_1 b_1, \\ \hbar i (db_X/d\tilde{t}) &= v_{1X}b_1 + v_{0X}b_0 + \alpha' \tilde{u}_X b_X + v_X b_X, \\ M \cdot d^2 \tilde{u}_0 \cdot d\tilde{t}^{-2} &= -K \tilde{u}_0 - \gamma \frac{d\tilde{u}_0}{d\tilde{t}} - \alpha' |b_0|^2, \\ M \cdot d^2 \tilde{u}_1 \cdot d\tilde{t}^{-2} &= -K \tilde{u}_1 - \gamma \frac{d\tilde{u}_1}{d\tilde{t}} - \alpha' |b_1|^2, \\ M \cdot d^2 \tilde{u}_X \cdot d\tilde{t}^{-2} &= -K \tilde{u}_X - \gamma \frac{d\tilde{u}_X}{d\tilde{t}} - \alpha' |b_X|^2, \end{aligned}$$

где α' – константа связи квантовой подсистемы с классической, а v_{01} , v_{1X} и v_{0X} – недиагональные матричные элементы модели. Для запрета на переход между основными состояниями мы задали условие $v_{0X} = 0$.

Для параметров модели традиционно заданы значения: $v_0 = -2.481$ эВ, $v_X = -2.17$ эВ, $M = 27$ а. е. м. [14]. Диапазон эластической константы K выбран таким образом, чтобы значения результирующих частот колебаний точек классической подсистемы находились в интервале от 110 до 418 см^{-1} , а для константы связи выбран диапазон $2 \leq \alpha' \leq 3$ эВ·Å⁻¹ как наиболее изученный, см. [14].

Схема обезразмеривания параметров модели также аналогична прежним работам [14, 15]. Характеристическое время τ выбрано равным 10^{-15} с, а характеристическое смещение U определяется из значений массы и константы связи по соотношению

$$\frac{\alpha' \tau^2}{MU} = 1.$$

Обезразмеривание остальных параметров производилось по выражениям:

$$t = \frac{\tilde{t}}{\tau}, \quad u_n = \frac{\tilde{u}_n}{U}, \quad \Omega = \gamma \frac{\tau}{M}, \quad \omega^2 = \tilde{\omega}^2 \tau^2 = K \frac{\tau^2}{M}$$

$$\eta_n = v_n \frac{\tau}{\hbar}, \quad \kappa = \frac{(\alpha')^2 \tau}{\hbar K} \rightarrow \kappa \omega^2 = \frac{\alpha' U \tau}{\hbar},$$

где Ω – безразмерное трение, η_i – матричные элементы квантовой подсистемы (i обозначает 0, 1, X, 01, 0X или 1X), ω^2 – частота, а κ определяет степень связи классической и квантовой подсистем.

В безразмерном варианте система уравнений движения имеет вид:

$$\begin{aligned} i\dot{b}_0 &= \eta_{01}b_1 + \eta_{0X}b_X + u_0 b_0 \kappa \omega^2 - \eta_0 b_0, \\ i\dot{b}_1 &= \eta_{1X}b_X + \eta_{01}b_0 + u_1 b_1 \kappa \omega^2 - \eta_1 b_1, \\ i\dot{b}_X &= \eta_{1X}b_1 + \eta_{0X}b_0 + u_X b_X \kappa \omega^2 - \eta_X b_X, \\ u_0 &= -\omega^2 u_0 - \Omega \dot{u}_0 - |b_0|^2, \\ u_1 &= -\omega^2 u_1 - \Omega \dot{u}_1 - |b_1|^2, \\ u_X &= -\omega^2 u_X - \Omega \dot{u}_X - |b_X|^2. \end{aligned}$$

3. Результаты и обсуждение

Аналогично работе [14], был проведён анализ поведения модели при различных целых значениях константы α' , однако ключевое внимание было уделено не только соответствию основным экспериментальным данным, но и положениям экстремумов температуры по координатам u_1 и u_X . Как установлено ранее, данные температуры регулируются коэффициентом вязкого трения Ω (γ), а также зависят от самих величин матричных элементов.

Для любого сочетания параметров, при котором поведение модели соответствует всем основным критериям сравнения с экспериментами (см. [14]),

мы интересовались первыми двумя температурными максимумами координаты u_1 . Первый находится в районе от 26 до 55 фс. Второй наблюдается по прошествии, как минимум, 100 фс с момента фотовозбуждения и соответствует возврату материальной точки из положения максимального смещения через положение равновесия.

Анализ поведения модели при различных значениях трения выявил следующую закономерность. Для любого значения α' существует такая контрольная максимальная температура по координате u_x , выше которой (в силу замедления диссипации) начинает доминировать второй максимум кинетической энергии по u_1 . Иными словами, при недостаточной скорости диссипации поведение квантово-классической модели приближается к поведению модели Хан–Стока, в которой основная диссипация имеет место уже через некоторое время после фотоперехода.

При $\alpha' = 2 \text{ эВ} \cdot \text{Å}^{-1}$ контрольная температура была всегда менее 1200 К. Это значение достаточно далеко от типичного уровня разогрева атомных групп хромофора, который, согласно данным рамановской спектроскопии, составляет около 2000 К [16]. В силу этого мы считаем значение $\alpha' = 2 \text{ эВ} \cdot \text{Å}^{-1}$ слишком малым.

При $\alpha' = 3 \text{ эВ} \cdot \text{Å}^{-1}$ контрольный температурный максимум по u_x находится как раз в области соответствия экспериментам, составляя около 1900 К. При этом выраженное доминирование первого максимума u_1 наблюдается при достаточно больших значениях трения $\gamma \approx 1.2 \cdot 10^{-12} \text{ Н} \cdot \text{м}^{-1} \cdot \text{с}$, что в 2 раза выше значений, характерных для квантово-классической модели Пейярда–Бишопа–Холстейна [12, 13].

Стоит отметить, что квантово-классическая модель фотоизомеризации родопсина проявляет выраженное сходство с моделью Хан–Стока в плане необходимости стабилизации системы через диссипацию избыточной энергии для успешного протекания фотореакции. Рисунок 2 отражает поведение фотопродукта в процессе реакции: показана заселённость состояния S_{0Photo} как иллюстрация стабилизации квантовой подсистемы в процессе фотоперехода и динамика координаты u_x как иллюстрация стабилизации классической.

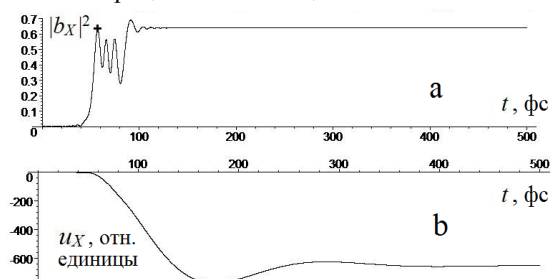


Рис. 2. Эволюция квантовой подсистемы при $\alpha' = 3 \text{ эВ} \cdot \text{Å}^{-1}$, $\Omega = 0.027$, $\eta_{1x} = 0.0959$, $\eta_{01} = 0.0643$, $\omega^2 = 0.000982$. (а) заселённость состояния S_{0Photo} как функция времени; (б) эволюция координаты смещения, соответствующей фотопродукту.

Проведённые исследования наглядно демонстрируют большой потенциал квантово-классических подходов в плане исследований механизма фотоизомеризации родопсина. В частности, показано, что наилучшее соответствие поведения модели экспериментам наблюдается именно тогда, когда диссипация основной части избыточной энергии фотовозбуждения происходит не после, а во время фотоперехода.

В то же время, слишком быстрое затухание колебаний точечных масс в классической подсистеме модели предполагает необходимость дальнейшего её совершенствования для более адекватного описания фотореакции.

3. Благодарности

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 16-07-00305-а и 17-00-00166-КОМФИ), Российского научного фонда (проект 16-11-10163), а также Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Наноструктуры: физика, химия, биология, основы технологий». Авторы благодарны Межведомственному Суперкомпьютерному Центру Российской Академии Наук за предоставленные вычислительные ресурсы.

4. Список литературы

1. Lamb T.D., Collin S.P., Pugh E.N.Jr. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007. V. 8. P. 960–976. doi: [10.1038/nrn2283](https://doi.org/10.1038/nrn2283).
2. Dartnall H.J. *Vision Res.* 1968. V. 8. P. 339–358. doi: [10.1016/0042-6989\(68\)90104-1](https://doi.org/10.1016/0042-6989(68)90104-1).
3. Mizukami T., Kandori H., Shichida Y., Chen A.-H., Derguini F., Caldwell C.G., Biffe C., Nakanishi K., Yoshizawa T. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993. V. 90. P. 4072–4076. doi: [10.1073/pnas.90.9.4072](https://doi.org/10.1073/pnas.90.9.4072).
4. Yabushita A., Kobayashi T., Tsuda M. *J. Phys. Chem. B.* 2012. V. 116. P. 1920–1926. doi: [10.1021/jp209356s](https://doi.org/10.1021/jp209356s).
5. Johnson P.J.M., Halpin A., Morizumi T., Prokhorenko V.I., Ernst O.P., Miller R.J.D. *Nat. Chem.* 2015. V. 7. P. 980–986. doi: [10.1038/nchem.2398](https://doi.org/10.1038/nchem.2398).
6. Hahn S., Stock G. *J. Phys. Chem. B.* 2000. V. 104. P. 1146–1149.
7. Hahn S., Stock G. *Chem. Phys.* 2000. V. 259. P. 297–312.
8. Hahn S., Stock G. *J. Chem. Phys.* 2002. V. 116. P. 1085–1091.
9. Bernardi F., Olivucci M., Robb M.A. *Chem. Soc. Rev.* 1996. V. 25. P. 321–328.
10. Nakamichi H., Okada T. Crystallographic analysis of primary visual photochemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006. V. 45. P. 4270–4273. doi: [10.1002/anie.200600595](https://doi.org/10.1002/anie.200600595).
11. Cooper A. *Nature.* 1979. V. 282. P. 531–533. doi: [10.1038/282531a0](https://doi.org/10.1038/282531a0).

12. Shigaev A.S., Ponomarev O.A., Lakhno V.D. *Chem. Phys. Lett.* 2011. V. 513. P. 276–279. doi: [10.1016/j.cplett.2011.07.080](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2011.07.080).
13. Fialko N.S., Lakhno V.D. *Phys. Lett. A.* 2000. V. 278. P. 108–112. doi: [10.1021/10.1016/S0375-9601\(00\)00755-6](https://doi.org/10.1021/10.1016/S0375-9601(00)00755-6).
14. Шигаев А.С., Фельдман Т.Б., Надточенко В.А., Островский М.А., Лахно В.Д. Исследование фотоизомеризации хромофора родопсина на основе квантово-классической модели. *Мат. биол. и биоинф.* 2018. Т. 13. С. 169–186. doi: [10.17537/2018.13.169](https://doi.org/10.17537/2018.13.169).
15. Лахно В.Д., Шигаев А.С., Фельдман Т.Б., Надточенко В.А., Островский М.А. Квантово-классическая модель реакции фотоизомеризации ретиналя в зрительном пигменте родопсине. *ДАН.* 2016. Т. 471. С. 604–608. doi: [10.7868/S0869565216350267](https://doi.org/10.7868/S0869565216350267).
16. Kim J.E., Mathies R.A. *J. Phys. Chem. A.* 2002. V. 106. P. 8508–8515. doi: [10.1021/jp021069r](https://doi.org/10.1021/jp021069r).